

**Untersuchungen über
Hornhautanaphylaxie unter
Verwendung denaturierter Seren
verschiedener Tierspezies**

Karin Steger

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Untersuchungen über
Hornhautanaphylaxie unter
Verwendung denaturierter Seren
verschiedener Tierspezies**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karin Steger
aus Eschwege

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. J. MERTÉ
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1961



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	EINLEITUNG	
a)	Die Bedeutung der Artspezifität bei anaphylaktischen Reaktionen	5
b)	Die lokale Anaphylaxie am Auge	9
c)	Die Wirksamkeit denaturierter Seren an der Cornea	11
II.	EIGENE VERSUCHE	
a)	Versuchsmethodik	12
b)	Versuchsprotokolle	13
c)	V Versuchsergebnisse	20
III.	DISKUSSION	21
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	23
V.	LITERATUR	24

Die Bedeutung der Artspezifität bei anaphylaktischen Reaktionen

Die seit langem bekannte Unterschiedlichkeit der Eiweisskörper in den einzelnen Tierklassen, die wir als "Artspezifität" bezeichnen, spielt eine bedeutsame Rolle in der Immunologie, da sämtliche anaphylaktischen Reaktionen des Organismus dem Gesetz der Spezifität unterliegen. Antigen und Antikörper reagieren nämlich nur dann im Sinne einer Anaphylaxie miteinander, wenn sie streng spezifisch aufeinander abgestimmt sind.

Bis vor kurzer Zeit bestand die klassische Ansicht, dass eine Substanz, um Antigen zu sein 1.) ein grosses Molekulargewicht haben, 2.) Eiweissnatur besitzen und 3.) für den Organismus "fremdartig" sein müsse.

Heute weiss man, dass die Molekulargrösse nicht wesentlich für die Entfaltung einer Antigenität ist, da man einerseits makromolekulare Stoffe kennt, die keine antigene Wirkung haben (z.B. Serumalbumin und Hämoglobin) und man andererseits auch eine Sensibilisierung gegen Substanzen von kleiner Molekulargrösse auslösen konnte.

Ebenso gilt die alte Regel, dass nur Eiweiss eine Anaphylaxie hervorrufe, heute nicht mehr. Nach Untersuchungen verschiedener Autoren (insbesondere OBERMEIERS und LANDSTEINERS) ergab sich nämlich die interessante Tatsache, dass auch Fette, Kohlehydrate und Lipide, ja, jegliche nicht eiweissartige Substanz, eine Anaphylaxie beim Tier auslösen können, vorausgesetzt, dass diese Stoffe bei der Erstinjektion an irgendein Eiweiss gekoppelt sind. Dieses Eiweiss erfüllt dann die Funktion eines "Schleppers" oder "Haptens".

Auf Grund dieser Ergebnisse kam DOERR zu der Feststellung, dass eine scharfe Trennung zwischen Antigen und Nichtantigen überhaupt nicht mehr zu ziehen sei und dass praktisch jeder Stoff zum Antigen werden könne, wenn er entsprechende "Beihilfen" fände. Die Antigenfunktion könne z.B. auf synergistischem Weg zustande kommen und vom befallenen Organismus selbst geleistet werden.

Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts galt in der Immunologie das strenge Gesetz, dass eine Substanz artfremder Natur sein müsse, um eine Anaphylaxie zu erzeugen. Das Eiweiss eines Kaninchens wirke z.B. nicht antigen, wenn es der gleichen Tierart speziees parenteral (intravenös, intraperitoneal oder intracutan) einverleibt werde, weil es für diesen Organismus nicht artfremd, sondern artspezifisch sei, wohingegen es bei jeder anderen Tierart als nun artfremdes Eiweiss eine Antikörperbildung hervorrufe.

Durch eingehende Untersuchungen METALINKOFFS mit Spermienbestandteilen, LETTERERS mit Meerschweinchenblut und vor allem UHLENHUTHS mit Linseneiweiss schien erstmals das klassische Schema: "Allergie ist nur gegen artfremdes Eiweiss gerichtet", durchbrochen. UHLENHUTH gelang es beispielsweise,

nachzuweisen, dass auf parenteralem Wege in den Tierkörper eingeführtes Linseneiweiss nicht nur bei einer fremden, sondern auch bei derjenigen Tierart, von der das Eiweiss stammte, eine Antikörperbildung verursacht, die sich bei Reinjektion derselben Substanz in einer starken, anaphylaktischen Reaktion äussert.

Die gleichen Erscheinungen wurden bei Untersuchungen mit Spermien und Meerschweinchenblut beobachtet.

Man zog aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass in manchen Geweben die Artspezifität zugunsten einer "Organspezifität", die wahrscheinlich durch im Wachstum bedingte Entartungen oder den trägen Stoffwechsel dieser Gewebe bedingt ist, zurücktritt.

Ein weiteres, seit langem im Mittelpunkt der Immunitätsforschung stehendes Problem ist die Frage, durch welche chemischen Gruppen im Molekül die Artspezifität geprägt wird und inwieweit ein Verlust dieser Spezifität durch eine künstliche Abänderung von Eiweisskörpern eintritt.

Es waren die Chemiker RAABE und RUPPERT, die sich als Erste eingehender mit dem Bau der Eiweisskörper beschäftigten und zu dem Resultat kamen, "dass die Artspezifität durch die verschiedene Struktur der Eiweisse repräsentiert werde". Jede Zelle einer bestimmten Art sei in ihrem Bau "wie eine Münze geprägt" und halte diese Eigenart bis zum Ende des Lebens bei. Die Verschiedenheit der Eiweisskörper sei bei ganz nahestehenden Tierarten bereits so gross, dass z.B. eine Injektion von Kanincheneiweiss in den Hasenkörper schon eine Antikörperbildung hervorrufe.

Im Jahre 1903 machte JACQUES LOEB die ersten Spezifitätsversuche an Echinodermeneiern. Es gelang ihm, die Spezifität von Echinodermeneiern durch alkoholische Beeinflussung soweit aufzuheben, dass die Spermatozoen nicht nur die Eier der Echinodermen, sondern auch die der gleichen Familie zu befruchten vermochten.

Von grundlegender Bedeutung waren jedoch erst die Untersuchungen von OBERMEIER und PICK, die im Jahre 1906 erstmals tierische Eiweisse den verschiedensten chemischen Einwirkungen unterzogen und auf ihre Eigenschaften prüften.

Sie versetzten zunächst gekochtes Rinderimmunserum mit nativem und gekochtem Serum vom Rind und von verschiedenen anderen Tierarten und machten dabei die Beobachtung, dass sich eine Reaktion nur zwischen den Rinderseren abspielte. Sie schlossen daraus, dass die Artspezifität dieser Eiweisskörper durch Kochen zwar in bestimmter Richtung beeinflusst, jedoch nicht aufgehoben wurde und dass das Immunserum durch physikalische Einwirkung lediglich eine andere Reaktionsbreite gebildet habe, ohne in seiner Gesamtstruktur tiefergehend zerstört zu werden.

Weitere Versuche OBERMEIERS mit tierischen Seren, die durch Alkali, Acide und Toluol eine Veränderung erfahren hatten, zeigten ebenfalls keine Reaktion im Sinne einer Präzipitation, wenn er sie mit den verschiedensten, gleichartig veränderten Seren in vitro zusammenbrachte.

Ebenso konnte kein Artspezifitätsverlust bei Eiweissen beobachtet werden, die oxydativ gespalten worden waren oder auf die man proteolytische Fermente im Sinne einer tryptischen Verdauung einwirken liess.

Die Versuche OBERMEIERS und PICKS wurden später bestätigt gefunden von ROSTOCKI, MAYER, JAKOBI, ABDERHALDEN und FISCHER.

Nachdem chemisch-physikalische Veränderungen der Eiweisse also keinen Einfluss auf die Artspezifität hatten, versuchten es OBERMEIER und seine Mitarbeiter durch Einführung neuer Gruppen in das Eiweissmolekül, indem sie dieses jodierten, nitrierten oder mit Diazokörpern kuppelten.

Wenn sie jetzt z. B. jodiertes Rinderimmunserum mit Jodseren vom Rind und von verschiedenen anderen Tierarten in vitro zusammenbrachten, so reagierte dieses plötzlich mit allen Seren, nicht nur, wie bei den ersten Versuchen mit demjenigen Serum, welches zur Sensibilisierung gedient hatte.

Durch "Substitutionen" in das Eiweissmolekül war also jetzt ein völliger Artspezifitätsverlust des Rinderserums zugunsten einer neuen, auf das Jod eingestellten "Chemospezifität" entstanden.

Da OBERMEIER und seine Mitarbeiter die gleichen Ergebnisse auch mit Nitro- und Diazoeiweissen erzielten, nahmen sie an, dass auch bei diesen ein Verlust der ursprünglichen Artspezifität vonstatten gegangen sei.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde auch erstmals die interessante Feststellung gemacht, dass ein Tier sogar gegen körpereigenes Eiweiss sensibilisiert werden kann, wenn man dieses Eiweiss prae iniectionem einer tiefgreifend chemischen Veränderung unterzieht. Mit Serum-eiweiss vom Kaninchen, welches zuvor nitriert worden war, gelang z. B. eine eindeutige Sensibilisierung der gleichen Tierspezies, wenn man dieses veränderte Eiweiss einem Kaninchen injizierte.

Ausgehend von der chemisch gesicherten Tatsache, dass in jedem Eiweiss zweierlei Gruppierungen vorhanden sind: 1.) die "konstitutive" Gruppierung, die die durch die jeweilige Gesamtstruktur der Eiweisskörper beeinflusste Spezifität anregt und 2.) die "originäre" Gruppierung, welche die Artspezifität beeinflusst, folgerten OBERMEIER und PICK, dass nur dann ein Verlust der Artspezifität eintritt, wenn sich der chemische Vorgang an der "originären" Gruppierung des Moleküls abspielt.

Da sich ausserdem Substitutionen, die, wie die Untersuchungen zeigten, einen Artspezifitätsverlust verursachen, am aromatischen Kern des Eiweissmoleküls abspielen sollen, muss nach OBERMEIER und PICK ein Zusammenhang zwischen den artspezifischen Gruppen und dem aromatischen Kern bestehen. Es ist nach ihrer Ansicht sehr wahrscheinlich, dass der "originäre" Bestandteil des Moleküls vorwiegend von Gruppen geprägt wird, die mit dem aromatischen Kern zusammenhängen, und dass durch Einfügung neuer Gruppen in den aromatischen Kern "artcharakteristische Differenzen" aufgehoben werden.

Da eine chemische Veränderung des Eiweisses im Sinne einer Aufhebung der Artspezifität durch Erhitzen oder durch Bildung von Alkali-, Acidal- und

Toluolseren andererseits nicht gelungen war, folgerten sie umgekehrt, dass derartige Eingriffe keinerlei Einfluss auf die artspezifische Gruppierung im Eiweissmolekül haben, sondern lediglich geringfügige Veränderungen in der "kostitutiven" Gruppierung, dem Träger allgemeiner Eigenschaften, hervorrufen.

Auf Grund dieser Ergebnisse prägten OBERMEIER und PICK neben dem Begriff der "Artspezifität" den der "Zustands-" oder "Chemospezifität". Sie verstehen darunter den Verlust der ursprünglichen Spezifität des Eiweisses und die Bildung einer neuen, auf die eingefügte Gruppe eingestellten Spezifität durch chemische Beeinflussung.

Im Jahre 1913 veröffentlichten LANDSTEINER und PRASEK ihre ersten Versuchsergebnisse, die einen weiteren Fortschritt auf dem Gebiet der Spezifitätsforschung bedeuteten. Sie stellten die ersten Untersuchungen mit Blutstromata an und beobachteten, dass diese ihre Artspezifität völlig verlieren, wenn sie mit salpetriger Säure oder Salpetersäure vorbehandelt werden.

Weitere Beweise LANDSTEINERS und seiner Mitarbeiter für den Verlust der Artspezifität durch "Substitutionen" in den Eiweisskörper liefern Versuche mit Seren, die mit Acetanhydriden, Salzsäure oder Diazomethan denaturiert worden waren.

Sowohl durch Acetylierung, bei der mit Wahrscheinlichkeit ein Eintritt von Acetylgruppen in das Molekül stattfindet, als auch durch Methylierung, durch die eine Veränderung an den Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen des Eiweisses vor sich geht, konnte LANDSTEINER einen Spezifitätsverlust der Eiweisskörper erreichen.

Injizierte er nämlich Kaninchen Seren, die vorher mit den erwähnten Chemikalien denaturiert worden waren, intraperitoneal und brachte die nach 8 - 10 Tagen gewonnenen Immunseren mit gleichartig veränderten Seren von anderen Tieren in vitro zusammen, so setzte sofort eine stürmische Präzipitation ein!

Auch hierbei war demnach eine ausgeprägte "Strukturspezifität" auf Kosten der ursprünglichen Artspezifität entstanden.

Da ein seiner Artspezifität beraubtes Immunserum nur mit analog veränderten Seren anderer Tierarten reagiert, nicht aber mit unbehandelten Seren, schloss LANDSTEINER, "dass es serologische Eiweissreaktionen gibt, deren Spezifität von der Beschaffenheit der Spaltprodukte bemerkenswert unabhängig ist".

Nachdem schon OBERMEIER und PICK eine Sensibilisierung von Kaninchen mit ihrem eigenen, denaturierten Serum gelungen war, stellten LANDSTEINER und JABLONS im Jahre 1917 ähnliche Untersuchungen darüber an, indem sie Serum vom Kaninchen 1.) mit Formaldehyd und Alkohol und 2.) mit alkoholischer Schwefelsäure behandelten und diese so veränderten Seren der gleichen Tierspezies intraperitoneal injizierten.

Bei Prüfung der nach ca. 14 Tagen gewonnenen "Anti-"Seren mit der Methode der Komplementbindung stellte sich dann heraus, dass die Kaninchen deutliche Immunstoffe gegen ihr eigenes Eiweiss gebildet hatten.

Während ausserdem die Schwefelsäureantiseren auch mit Pferde- und Hühnerschwefelsäureseren in vitro reagierten, liess sich keine Reaktion beim Zusammenbringen der Formaldehydantiseren mit Formaldehydseren anderer Tiere (Pferd, Rind, Huhn) nachweisen. Ein Artspezifitätsverlust schien demnach nur bei den Schwefelsäureseren eingetreten zu sein!

Die Erklärung, warum trotzdem eine Sensibilisierung mit Formaldehydseren bei den Tieren, von denen das Eiweiss abstammte, ausgelöst wurde, sieht LANDSTEINER darin, "dass ein Verlust der Artspezifität keine notwendige Bedingung für die homologe Antigenwirkung eines veränderten Eiweisskörpers zu sein scheint, dass aber andererseits ein solcher ausreicht, um diesen Effekt herbeizuführen".

Nach den zahlreichen Untersuchungen OBERMEIERS und LANDSTEINERS über die Bedeutung des Artcharakters bei der Auslösung einer Anaphylaxie wandte sich die Immunitätsforschung zunächst anderen Fragen zu. Erst 1932 wurde das Artspezifitätsproblem erneut von HAUROWITZ und BREINL aufgegriffen, die sich besonders mit dem Bau der Antiseren befassten und diese Seren chemischen Veränderungen, vor allem durch Einfügung von Jod und Formaldehyd oder durch Behandlung mit verdünnter, heisser Lauge, unterzogen.

Durch Substitutionen von Jod oder Formaldehyd in das Eiweissmolekül des Immunserums gelang es ihnen zwar, die Antikörper, nicht aber die Artspezifität, wesentlich zu verändern, wohingegen eine völlige Vernichtung von Artspezifität und Antikörpern mit verdünnter, heisser Lauge erzielt wurde.

Die gleichen Erscheinungen beobachteten wenige Jahre später GATE, PAPACORTAS und VAN DOLD bei Versuchen mit Immunseren, die auf gleiche Weise verändert worden waren.

Die lokale Anaphylaxie am Auge

Eine besonders für die Augenheilkunde interessante Entdeckung ist das Phänomen der "lokalen Anaphylaxie", das ARTHUS im Jahre 1903 gefunden hat.

Es gelang ihm, nachzuweisen, dass bei wiederholten intra- oder subcutanen Reinjektionen desjenigen artfremden Serums, das zur parenteralen Erstinjektion gedient hatte, an der Applikationsstelle schwere Nekrosen als Zeichen einer lokalen, anaphylaktischen Reaktion auftreten.

Es waren dann NICOLE, ABT und SATTLER, die sich erstmals mit der Wirkung arteigenen und artfremden Serums im Sinne einer lokalen Anaphylaxie am Auge befassten.

Injizierten sie ihren Versuchstieren (Kaninchen) ein beliebiges, artfremdes, inaktiviertes, d.h. auf 56 Grad erhitztes Serum intraperitoneal und führten am 32. Tag die Zweitinjektion mit dem gleichen Serum in den Glaskörperraum eines Auges durch, so konnten sie eine lokale Anaphylaxie in Form einer schweren eitrigen Augenentzündung beobachten. Ebenso konnte eine lokale Ana-

phylaxie ausgelöst werden, wenn die Erstinjektion an dem einen Auge und die Reinjektion nach dem üblichen Zeitintervall mit demselben, artfremden Serum am anderen Auge vorgenommen wurde.

Sämtliche Versuche mit artgleichen, inaktivierten Seren hingegen, die sie am Kaninchenaugap nahmen, verliefen negativ.

Ein weiteres Beispiel für das Arthusphänomen am Auge stellt die lokale Anaphylaxie an der Cornea dar, die WESSELY 1911 entdeckte und die nach ihm als "Wessely'sches Phänomen" bezeichnet wird. Eine für die Augenheilkunde ausserordentlich wichtige Entdeckung, da die beim Menschen spontan auftretende "Keratitis parenchymatosa" als ein Symptom der Lues congenita den beim Versuchstier gefundenen anaphylaktischen Erscheinungen sehr ähnelt!

WESSELY benutzte für seine Versuche inaktiviertes Rinder- oder Pferdeserum, das, zwischen die Hornhautlamellen von Kaninchen gespritzt, nach 10 bis 14 Tagen eine lokale Reaktion in Form einer fortschreitenden Konjunktivitis und Keratitis hervorrief.

Das Phänomen findet seine Erklärung darin, dass infolge des trägen Stoffwechsels der Cornea nur ein Teil des injizierten Serums zur Resorption gelangt, während der "liegendebliebene Rest" nach 10 bis 14 Tagen mit den inzwischen gebildeten Antikörpern im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion reagiert.

Trat nach der Erstinjektion keine Reaktion bei den Tieren auf, so führte WESSELY nach etwa 14 Tagen eine zweite Injektion am gleichen Auge durch, wobei dann schon innerhalb von 24 Stunden eine stürmische Reaktion einsetzte.

Die gleichen Erscheinungen traten auf, wenn bei den ersten Anzeichen einer Reaktion auf die Erstinjektion hin die Zweitinjektion am anderen Auge erfolgte.

VON SZILY und ARISAWA wiederholten später die von WESSELY beschriebenen Versuche mit inaktivierten Pferde- und Rinderseren an der Kaninchencornea. Sie konnten ebenfalls eine "Keratitis anaphylactica" im Sinne von Wessely I und II auslösen, wenn sie sich für die Erst- und Zweitinjektion homologer Seren, d.h. Seren gleicher Herkunft bedienten, während der 2. Wessely'sche Versuch mit einem heterologen Serum, d.h. Serum von einem anderen Tier, negativ ausfiel!

Nachdem WESSELY, VON SZILY und ARISAWA ausschliesslich mit Rinder- und Pferdeseren gearbeitet hatten und spätere Anaphylaxieversuche LÖWENSTEINS mit Seren von verschiedenen anderen Tieren reaktionslos verliefen, prüfte STIMPFL im Jahre 1956 nochmals inaktivierte Seren von zahlreichen Wirbeltieren auf ihre anaphylaktische Wirksamkeit.

Mit seinen eindeutig positiven Ergebnissen gelang es ihm schliesslich, nachzuweisen, dass ausser Rinder- und Pferdeseren auch Serumeiweisse aus anderen Tierklassen im Sinne einer Keratitis anaphylactica wirksam sind.

Dass nicht nur Serumeiweisse, sondern auch andere tierische Eiweisskörper Antigenwirkung haben, konnte ausserdem MERTÉ mit seinen Versuchen zeigen, die er 1953 mit in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmtem oder denaturiertem Rinderhornhautstroma anstellte.

Die Wirksamkeit denaturierter Seren an der Cornea

Mit sämtlichen, bisher an der Kaninchencornea durchgeführten Versuchen konnte also der Beweis erbracht werden, dass eine allgemeine Sensibilisierung des Organismus mit artfremden, inaktivierten Seren auch vom Auge aus möglich ist und dass sich diese Sensibilisierung durch Ausbruch einer anaphylaktischen Keratitis sowohl 10 bis 14 Tage nach der Erstinjektion, als auch wenige Stunden nach Reinjektion des gleichen Serums kundtun kann.

Es erschien nun noch wissenswert, ob auch denaturierte Seren imstande sind, anaphylaktische Reaktionen an der Cornea zu erzeugen. Zur Klärung dieser Frage wurden von PETERS systematische Untersuchungen mit Seren von verschiedenen Wirbeltieren angestellt, die vor der Injektion nach einer von LANDSTEINER und JABLONS beschriebenen Methode mit Formaldehyd und Alkohol denaturiert worden waren. Die so erhaltenen Eiweisse wurden Kaninchen intracorneal gespritzt, und sobald sich eine entzündliche Reaktion zeigte - diese trat durchschnittlich schon zwischen dem 8. und 11. Tag auf -, wurde dasselbe Eiweiss ins gleiche Auge reinjiziert.

Bei allen Tieren zeigte sich dann bereits nach 24 Stunden eine starke anaphylaktische Reaktion, die sich in einer konjunktivalen und ciliaren Injektion, sowie massiver Hornhauttrübung und Vaskularisation äusserte.

PETERS konnte mit diesen Ergebnissen zeigen, dass ausser inaktivierten Seren auch denaturierte Serumeiweisse eine Keratitis anaphylactica auszulösen vermögen. Es schien auch, dass die Zeitspanne zwischen Erstinjektion und "Serumkrankheit" mit denaturierten Seren kürzer als mit inaktivierten ist.

Da bei den beschriebenen Experimenten mit denaturierten Seren für die Erst- und Zweitinjektion bisher nur Eiweisse von der gleichen Tierart Verwendung fanden, machten wir es uns zur Aufgabe, nachzuprüfen, ob auch von zwei verschiedenen Tierarten stammende Seren eine lokale Anaphylaxie an der Kaninchencornea erzeugen.

Zur Vorbehandlung unserer Seren bedienten wir uns wiederum der von LANDSTEINER und JABLONS angegebenen Denaturierungsmethode, um gleichzeitig nachzuprüfen, inwieweit unsere Ergebnisse am Kaninchenauge mit den von LANDSTEINER in vitro gefundenen übereinstimmen.

Versuchsmethodik

Für die Untersuchungen verwendeten wir Serum vom Mensch, Rind, Schaf, Hund und Kaninchen.

Das Blut wurde unter aseptischen Bedingungen den Serumspendern entnommen.

Als Versuchstiere dienten uns 16 Kaninchen von gleicher Rasse und etwa gleichem Gewicht.

Das durch Zentrifugieren gewonnene Serum wurde 1/2 Stunde bei einer konstanten Temperatur von 56 Grad inaktiviert und auf folgende Weise denaturiert:

Jedes Serum wurde mit dem gleichen Volumen käuflichen 35 %igen Formalins versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Danach wurde es mit der achtfachen Menge 96 %igen Alkohols, bezogen auf das Serumvolumen, gefällt, filtriert und gut auf einem Filter mit Alkohol und mit 1 %iger Kochsalzlösung gewaschen.

Nach Abfiltrierung der flüssigen Rückstände wurde das zurückgebliebene Eiweiss fein zerrieben und in der dreifachen Menge Kochsalzlösung, wieder bezogen auf das Serumvolumen, aufgenommen. -

Die Erstinjektionen wurden bei allen 16 Kaninchen am gleichen Tag vorgenommen. Bei den Reinjektionen wurde in derselben Weise verfahren.

Nach Anaesthesierung der Bulbusoberfläche mit 2 %iger Cornecainlösung injizierten wir das gewonnene Serumpräparat intracorneal, indem wir mit einer möglichst dünnen Kanüle in Limbusnähe einstachen und das Serumeiweiss unter geringem Stempeldruck in Richtung Hornhautmitte zwischen die Hornhautlamellen einspritzten, bis sich eine Quaddel von etwa 2 cm Durchmesser gebildet hatte. Eine ganz exakte Mengenangabe der jeweils injizierten Flüssigkeit (ca. 0,05 bis 0,08 ccm) liess sich durch Ablesen an der Graduierung der Spritze kaum machen, da bei der Injektion zuweilen ein Teil verloren ging.

Für die Erstinjektionen von Rinder-, Schaf- und Kaninchenserum verwendeten wir jeweils vier, für die Injektionen von Menschen- und Hundeserum jeweils zwei Versuchstiere.

Nach 14 Tagen wurde zwölf Kaninchen ein von einer anderen Tierart stammendes, denaturiertes Serumeiweiss am zweiten Auge appliziert. Die restlichen vier Kaninchen - je eins aus jeder Versuchsreihe - erhielten inaktiviertes Serum ins andere Auge von demjenigen Tier, welches bei der Erstinjektion als Spender gedient hatte.

Zur besseren Übersicht mögen folgende Tabellen dienen, die den genauen Zeitpunkt der Injektion, Reaktionsart und -dauer wiedergeben:

Versuchsprotokolle

Nr. 19

Versuchstier: Kaninchen	Serumspender:	Erstinjektion: Schaf Zweitinjektion: Rind
-------------------------	---------------	--

31.7.59	Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Schafserum.
1.8.59	Serumquaddel noch nicht vollständig resorbiert.
2.8.59	Bulbus weitgehend reizlos.
8.8.59	Conjunctivale Reizung:
9.8.59	Conjunctivale und ciliare Injektion. Beginnende Hornhauttrübung.
10.8.59	Zunehmende Hornhauttrübung. Starke Injektion der Bulbusgefäße.
11.8.59	Fortschreitende Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.
12.8.59	Starke Trübung der Hornhaut. Zunehmende Vaskularisation.
14.8.59	Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderserum.
15.8.59	Diffuse Hornhauttrübung, sowie starke conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße.
16.8.59	Starke Hornhauttrübung, deutliche Vaskularisation.
30.8.59	Hornhaut dicht getrübt.
14.9.59	Bulbus unverändert.

Nr. 20

Versuchstier: Kaninchen	Serumspender:	Erstinjektion: Schaf Zweitinjektion: Mensch
-------------------------	---------------	--

31.7.59	Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Schafserum.
1.8.59	Bulbus weitgehend reizfrei.
9.8.59	Conjunktivale Reizung.
10.8.59	Conjunktivale und ciliare Injektion. Beginnende Hornhauttrübung.
11.8.59	Zunehmende Hornhauttrübung. Starke Injektion der Bulbusgefäße.
12.8.59	Starke Trübung der Hornhaut. Beginnende Vaskularisation.
13.8.59	Dichte Hornhauttrübung. Zunehmende Vaskularisation.
14.8.59	Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Menschenserum.
15.8.59	Diffuse Hornhauttrübung mit conjunctivaler und ciliarer Injektion.
16.8.59	Starke Hornhauttrübung. Deutliche Vaskularisation.
26.8.59	Bulbus wieder weitgehend reizlos.

Nr. 21

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender: Erstinjektion: Schaf Zweitinjektion: Kaninchen
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Schafserum.
1.8.59	Bulbus wieder völlig reizlos.	
13.8.59	Bulbus unverändert reizfrei.	
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von denaturiertem Kaninchenserum.
15.8.59	Diffuse Hornhauttrübung mit conjunctivaler und ciliarer Injektion.	
16.8.59	Starke Hornhauttrübung, beginnende Vaskularisation.	
30.8.59	Bulbus noch dicht getrübt.	
14.9.59	Bulbus unverändert.	

Nr. 22

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender: Erstinjektion: Schaf Zweitinjektion: Schaf
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Schafserum.
1.8.59	Serumquaddel noch nicht vollständig resorbiert.	
2.8.59	Bulbus weitgehend reizlos.	
13.8.59	Bulbus unverändert reizlos.	
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von inaktiviertem Schafserum.
15.8.59	Bulbus völlig reizlos.	
16.8.59	Bulbus unverändert.	

Nr. 23

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender: Erstinjektion: Rind Zweitinjektion: Schaf
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Rinderserum.
1.8.59	Serumquaddel weitgehend resorbiert.	
2.8.59	Bulbus reizfrei.	
13.8.59	Bulbus unverändert reizlos.	
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von denaturiertem Schafserum.
15.8.59	Starke Trübung der Hornhaut, sowie conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße.	
16.8.59	Hornhaut dicht getrübt. Beginnende Vaskularisation.	
30.8.59	Bulbus wieder weitgehend reizlos. Die Hornhauttrübung nimmt deutlich ab.	
14.9.59	Nur noch ganz geringe Hornhauttrübung.	

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Erstinjektion: Rind
 Zweitinjektion: Mensch

- | | |
|---------|---|
| 31.7.59 | Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum. |
| 1.8.59 | Bulbus fast reizlos. |
| 2.8.59 | Bulbus völlig reizfrei. |
| 8.8.59 | Conjunctivale Injektion. |
| 9.8.59 | Starke conjunctivale und ciliare Injektion. Beginnende Hornhauttrübung. |
| 10.8.59 | Diffuse Hornhauttrübung. |
| 11.8.59 | Massive Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation. |
| 12.8.59 | Unverändert starke Hornhauttrübung. Zunehmende Vaskularisation. |
| 14.8.59 | Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Menschenserum. |
| 15.8.59 | Beginnende Hornhauttrübung, sowie conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße. |
| 16.8.59 | Massive Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation. |
| 30.8.59 | Die Hornhauttrübung nimmt deutlich ab. |
| 14.9.59 | Nur noch leichte Hornhauttrübung. |

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Erstinjektion: Rind
Zweininjektion: Kaninchen

- | | |
|---------|---|
| 31.7.59 | Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Rinderserum. |
| 1.8.59 | Noch leichte Hornhauttrübung. |
| 2.8.59 | Bulbus reizlos. |
| 13.8.59 | Bulbus unverändert. |
| 14.8.59 | Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Kaninchenserum. |
| 15.8.59 | Diffuse Hornhauttrübung mit conjunctivaler und ciliarer Injektion der Bulbusgefäße. |
| 16.8.59 | Stärkste Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation. |
| 30.8.59 | Bulbus noch dicht getrübt. |
| 14.9.59 | Hornhauttrübung unverändert stark. |

Nr. 26

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender: Erstinjektion: Rind Zweitinjektion: Rind
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Rinderserum.
1.8.59		Noch leichte Hornhauttrübung an der Injektionsstelle.
2.8.59		Bulbus völlig reizfrei.
9.8.59		Conjunctivale Reizung.
10.8.59		Conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße. Leichte Hornhauttrübung.
12.8.59		Zunehmende Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.
13.8.59		Mittelstarke Hornhauttrübung. Die Vaskularisation nimmt zu.
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von inaktiviertem Rinderserum.
15.8.59		Serumquaddel noch nicht vollständig resorbiert. Bulbus völlig reizlos.
16.8.59		Bulbus unverändert reizlos.

Nr. 27

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender: Erstinjektion: Kaninchen Zweitinjektion: Rind
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Kaninchenserum.
1.8.59		Bulbus fast reizlos.
2.8.59		Bulbus völlig reizfrei.
13.8.59		Keinerlei entzündliche Reaktion des Bulbus.
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von denaturiertem Rinderserum.
15.8.59		Zarte, vorwiegend temporale Trübung. Conjunctivale Injektion der Bulbusgefäße.
16.8.59		Diffuse Hornhauttrübung. Starke conjunctivale und ciliare Injektion.
30.8.59		Normalisierung der Cornea.
14.9.59		Bulbus wieder reizlos.

Nr. 28

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender:	Erstinjektion: Kaninchen Zweitinjektion: Schaf
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Kaninchenserum.	
1.8.59	Noch leichte Hornhauttrübung an der Injektionsstelle.		
2.8.59	Bulbus reizlos.		
13.8.59	Bulbus unverändert reizfrei.		
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von denaturiertem Schafserum.	
15.8.59	Diffuse Hornhauttrübung, sowie starke conjunctivale und ciliare Injektion.		
16.8.59	Massive Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.		
30.8.59	Bulbus noch dicht getrübt.		
14.9.59	Die Hornhauttrübung nimmt langsam ab.		

Nr. 29

Versuchstier: Kaninchen		Serumspender:	Erstinjektion: Kaninchen Zweitinjektion: Mensch
31.7.59	Rechtes Auge:	Injektion von denaturiertem Kaninchenserum.	
1.8.59	Bulbus fast reizlos.		
2.8.59	Bulbus völlig reizfrei.		
8.8.59	Conjunctivale Reizung.		
9.8.59	Conjunctivale und ciliare Injektion. Beginnende Hornhauttrübung.		
10.8.59	Zunehmende Hornhauttrübung.		
11.8.59	Massive Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.		
12.8.59	Hornhauttrübung unverändert stark. Zunehmende Vaskularisation.		
14.8.59	Linkes Auge:	Reinjektion von denaturiertem Menschenserum.	
15.8.59	Starke Trübung der Cornea. Conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße.		
16.8.59	Beginnende Vaskularisation.		
30.8.59	Deutliche Abnahme der Hornhauttrübung.		
14.9.59	Bulbus fast klar.		

Nr. 30

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Erstinjektion: Kaninchen
Zweitinjektion: Kaninchen

- 31.7.59 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Kaninchenserum.
1.8.59 Serumquaddel noch nicht völlig resorbiert.
2.8.59 Bulbus weitgehend reizfrei.
13.8.59 Bulbus unverändert reizlos.
14.8.59 Linkes Auge: Reinjektion von inaktiviertem Kaninchenserum.
15.8.59 Der Bulbus zeigt keinerlei entzündliche Reaktion.
16.8.59 Bulbus unverändert reizlos.

Nr. 31

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Erstinjektion: Hund
Zweitinjektion: Rind

- 31.7.59 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Hundeserum.
1.8.59 Noch geringe Trübung der Hornhaut.
2.8.59 Bulbus reizlos.
13.8.59 Bulbus unverändert reizfrei.
14.8.59 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Rinderserum.
15.8.59 Diffuse Hornhauttrübung. Starke conjunctivale und ciliare Injektion.
16.8.59 Dichte Trübung der Hornhaut. Beginnende Vaskularisation.
30.8.59 Bulbus noch dicht getrübt.
14.9.59 Bulbus unverändert.

Nr. 32

Versuchstier: Kaninchen

Serumspender: Erstinjektion: Hund
Zweitinjektion: Schaf

- 31.7.59 Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Hundeserum.
1.8.59 Noch leichte Hornhauttrübung.
2.8.59 Bulbus reizlos.
9.8.59 Beginnende conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße.
10.8.59 Leichte Trübung der Hornhaut.
11.8.59 Starke Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.
12.8.59 Hornhauttrübung unverändert stark. Zunehmende Vaskularisation.
14.8.59 Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Schafserum.
15.8.59 Dichte Hornhauttrübung, starke conjunctivale und ciliare Injektion.
16.8.59 Beginnende Vaskularisation.
20.8.59 Die Hornhauttrübung nimmt deutlich ab.
14.9.59 Nur noch ganz geringe Hornhauttrübung.

Nr. 33

Versuchstier:	Kaninchen	Serumspender:	Erstinjektion: Mensch Zweitinjektion: Kaninchen
31.7.59	Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Menschenserum.		
1.8.59	Noch leichte Trübung der Hornhaut.		
2.8.59	Bulbus weitgehend reizlos.		
13.8.59	Bulbus unverändert reizlos.		
14.8.59	Linkes Auge: Reinjektion von denaturiertem Kaninchenserum.		
15.8.59	Diffuse Trübung der Hornhaut. Conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße.		
16.8.59	Starke Hornhauttrübung. Beginnende Vaskularisation.		
30.8.59	Die Hornhaut beginnt sich zu normalisieren.		
14.9.59	Bulbus weitgehend reizlos.		

Nr. 34

Versuchstier:	Kaninchen	Serumspender:	Erstinjektion: Mensch Zweitinjektion: Mensch
31.7.59	Rechtes Auge: Injektion von denaturiertem Menschenserum.		
1.8.59	Serumquaddel noch nicht vollständig resorbiert.		
2.8.59	Bulbus weitgehend reizlos.		
13.8.59	Bulbus zeigt keinerlei entzündliche Reaktion.		
14.8.59	Linkes Auge: Reinjektion von inaktiviertem Menschenserum.		
15.8.59	Bulbus völlig reizlos.		
30.8.59	Bulbus unverändert.		

Versuchsergebnisse

Unsere Versuche an der Kaninchencornea mit denaturierten Seren von verschiedenen Säugetieren, die die Frage klären sollten, ob eine Keratitis anaphylactica auch bei Reinjektion eines Serums, welches nicht identisch mit dem bei der Erstinjektion verwendeten ist, auftritt, führte zu folgenden Ergebnissen:

Bei sechs von sechzehn Kaninchen, darunter eines, das bei der Erstinjektion artgleiches Serum bekommen hatte, trat nach der Erstinjektion am 9. bis 10. Tag eine ciliare Injektion und beginnende Hornhauttrübung und am 10. bis 12. Tag eine zunehmende Vaskularisation auf.

Bei zehn Kaninchen zeigten sich keinerlei entzündliche Erscheinungen am Bulbus, was damit erklärt werden kann, dass bei diesen Tieren das gesamte injizierte Serum zur Resorption gelangte und somit eine Antigen-Antikörperreaktion an der Applikationsstelle ausgeschlossen war. Wir erwähnten bereits Versuchsfälle von WESSELY, bei denen aus diesem Grund ebenfalls eine lokale Reaktion auf die Erstinjektion hin ausblieb.

Die Reinjektion erzeugte bei sämtlichen Kaninchen, die ein denaturiertes Serum erhalten hatten, einschliesslich demjenigen, das bei der Erstinjektion artgleiches Serum bekommen hatte, bereits nach 22 Stunden eine schwere lokale Anaphylaxie in Form einer conjunctivalen und ciliaren Injektion, fortschreitenden Hornhauttrübung und Vaskularisation. Die Erscheinungen klangen bei einem Teil der Tiere nach 8 bis 10 Tagen wieder ab, bei dem anderen Teil war der Bulbus noch nach 6 Wochen unverändert.

Bei denjenigen Versuchstieren hingegen, denen inaktiviertes Serum reinjiziert worden war, blieb eine Reaktion im Sinne einer Keratitis anaphylactica völlig aus! Nach Resorption der Serumquaddel und abgeklungener Reizkonjunktivitis war und blieb der Bulbus völlig reizfrei!

DISKUSSION

Mit unseren Versuchsergebnissen konnten wir somit zeigen, dass eine lokale Anaphylaxie im Sinne von Wessely II auch dann in Erscheinung tritt, wenn für die Erst- und Zweitinjektion Seren von verschiedenen Tieren Verwendung finden. Voraussetzung für diesen Vorgang ist allerdings, dass jedes dieser Seren prae iniectioem auf gleiche Weise, d. h. mit Formaldehyd und Alkohol, verändert wurde!

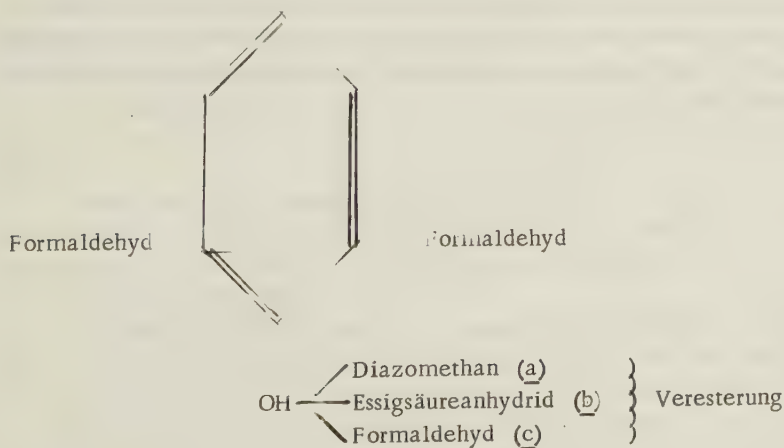
Demgegenüber lieferten nämlich unsere Vergleichsversuche, die wir mit lediglich inaktivierten Seren anstellten, bei der Reinjektion keinerlei entzündliche Reaktionen!

Auf Grund der Tatsache, dass nach den Spezifitätsgesetzen eine Anaphylaxie mit artgleichen oder von zwei verschiedenen Tierarten stammenden Seren nur dann auftritt, wenn die Eiweisskörper durch chemische Eingriffe einen Verlust ihrer Art-spezifität erlitten haben, können wir annehmen, dass durch unser Denaturierungs-verfahren mit Formaldehyd und Alkohol eine Aufhebung der Arteigenschaft statt-gefunden hat.

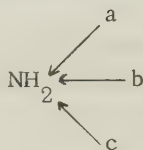
Diese Annahme wird noch durch folgende Tatsache bestärkt:

Es ist heute weitgehend möglich, den Angriffspunkt der auf Eiweisskörper einwirkenden Reagentien und ihren Effekt festzustellen. So ist von O. FRENCH und J. T. EDSALE chemisch nachgewiesen worden, dass sämtliche "Substituenten", ein-schliesslich Formaldehyd, vorwiegend an zwei Stellen im Eiweissmolekül angrei-fen: Entweder an der endständigen Aminogruppe oder im aromatischen Kern an der phenolischen Hydroxylgruppe, bzw. in Orthostellung zum Hydroxyd.

I. Eiweissrest (aromatischer Kern)



II. Endständige Aminogruppe



Es besteht ausserdem, wie zu Beginn unserer Arbeit bereits erwähnt, nach OBERMEIER und PICK ein direkter Zusammenhang zwischen aromatischem Kern und der die Artspezifität prägenden Molekülgruppe, sodass also sämtliche Stoffe, die sich an den aromatischen Kern anlagern, gleichzeitig auch einen Einfluss auf die Artspezifität haben.

Da es uns gelungen ist, eine Anaphylaxie mit Formaldehydseren verschiedener Herkunft auszulösen, liegt die Vermutung nahe, dass bei diesen Seren eine Anlagerung des Formaldehyds an den aromatischen Kern und somit ein Artspezifitätsverlust stattgefunden hat. Die Versuche, bei denen für die Erstinjektion denaturiertes und für die Reinjektion inaktiviertes Serum Verwendung fand und bei denen eine anaphylaktische Reaktion ausblieb, weisen - gewissermassen als Gegenprobe - in derselben Richtung.

Unsere Versuchsergebnisse sind insofern neu und interessant, als sie sich von denjenigen LANDSTEINERS und JABLONS unterscheiden, denen zwar eine Sensibilisierung mit artgleichen Formaldehydseren, nicht aber eine Präzipitation in vitro beim Zusammenbringen zweier, von verschiedenen Tieren stammender Formaldehydseren gelungen ist! Wodurch diese unterschiedlichen Ergebnisse - trotz strengen Einhaltens der von LANDSTEINER angegebenen Denaturierungsmethodik - bedingt sind, lässt sich nicht klären. Wir können nur vermuten, dass bei der Antigen-Antikörperreaktion im Organismus Faktoren, möglicherweise in Form von Katalysatoren, wirksam und für die Reaktion von ausschlaggebender Bedeutung sind, die bei dem wesentlich einfacheren chemischen Vorgang in vitro fehlen und somit zu den negativen Ergebnissen bei den LANDSTEINER'schen Versuchen führten.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach ausgiebigen Untersuchungen von PETERS über die anaphylaktische Wirksamkeit denaturierter, von der gleichen Tierart stammender Seren sollte es Aufgabe unserer Arbeit sein, nachzuprüfen, ob auch dann eine Keratitis anaphylactica wenige Stunden nach der Reinjektion am Kaninchenauge auftritt, wenn für die Erst- und Zweitinjektion von verschiedenen Tierspezies entnommene, denaturierte Seren benutzt werden.

Verwendung für unsere Injektionen fanden Seren vom Mensch, Rind, Hund, Schaf und Kaninchen, die nach einer Vorbehandlung mit Formaldehyd und Alkohol Kaninchen intracorneal injiziert wurden, wobei wir die Reinjektion am 2. Auge vornahmen.

Bei vier Versuchstieren wurde kontrollhalber bei der Reinjektion nicht denaturiertes, sondern lediglich inaktiviertes Serum verwendet.

Während nach der Erstinjektion nur ein Teil der Versuchstiere mit lokalen entzündlichen Erscheinungen reagierte, wiesen nach der Zweitinjektion sämtliche mit denaturiertem Serum gespritzten Kaninchen schwere Lokalsymptome in Form einer Injektion der Bulbusgefäße, zunehmender Hornhauttrübung und Vaskularisation auf.

Demgegenüber blieb die Cornea post iniectionem bei denjenigen Tieren völlig reizlos, denen bei der Reinjektion nicht denaturiertes Serum appliziert worden war.

Zusammenfassend können wir sagen, dass es uns durch Denaturierung mit Formaldehyd und Alkohol gelungen ist, die Artspezifität von tierischen Eiweisskörpern soweit aufzuheben, dass auch Seren von zwei verschiedenen Tierspezies eine lokale Anaphylaxie nach wenigen Stunden am Kaninchenauge auszulösen vermögen.

Durch Substitutionen verschiedenster chemischer Substanzen, einschliesslich Formaldehyd, in das Eiweissmolekül ist es, vorausgesetzt, dass sich die chemischen Veränderungen am aromatischen Kern oder an der endständigen Aminogruppe des Moleküls abspielen, somit möglich, artcharakteristische Differenzen der Eiweisse zugunsten einer neuen, allen Eiweisskörpern gleichen "Strukturspezifität" aufzuheben.

Unsere positiven Ergebnisse mit Formaldehydseren weisen insofern neue Erkenntnisse auf, als LANDSTEINER und JABLONS keine Reaktion beim Zusammenbringen von Formaldehydseren, die von verschiedenen Tieren stammten, in vitro beobachten konnten.

Wir fanden gleichzeitig die Versuchsergebnisse OBERMEIERS, LANDSTEINERS u. a. bestätigt, dass denaturierte Seren infolge Verlustes ihrer Artspezifität auch bei der artgleichen Tierspezies sensibilisierende Wirkung entfalten können.

Es wurde ausserdem die von SATTLER, VON SZILY und WESSELY gewonnene Erkenntnis, dass auch vom Auge aus eine Sensibilisierung des Organismus ausgelöst wird, durch das Ergebnis bestärkt, dass bei unseren sämtlichen Versuchstieren eine Keratitis nach Reinjektion am 2. Auge auftrat.

L I T E R A T U R

- Abderhalden, R. : "Grundriss der Allergie." (1950)
- Amann, K. : "Anaphylaktisches Verhalten des Kaninchen- und Pferdeauges im Experiment." Schweizer Med. Wschr. 614-621 (1955).
- Arthus, M. : "De l'anaphylaxie à l'immunité." Paris (1921).
- Besredka, A. : "Die lokale Immunisierung." (1926).
- Doerr, L. : "Allergie." Bd. VI (1950).
- Doerr, L. : "Anaphylaxie." Bd. VII, VIII (1951).
- Ederle, W. : "Allergie und Nervensystem." (1947).
- French, D. and Edsal, J. T. : "Advance Protein Chemic." Bd. II, 277 (1945).
- Hansen, K. : "Allergie." (1953).
- Kämmerer, H. : "Allergische Diathese und allergische Erkrankungen." (1926).
- Kämmerer, H. und Michel, H. : "Allergische Diathese und allergische Krankheiten." (1956).
- Kaufmann, W. : "Progress in Allergy." (1959).
- Kraus, R. : "Technik und Methodik der Immunitätsforschung." (1911).
- Landsteiner, K. und Präsek : "Über die Aufhebung der Artspezifität von Serum-eiweissen." Z. Immunit.Forsch. Bd. XX, 211 (1913).
- Landsteiner, K. : "Die Spezifität der serologischen Reaktionen." Berlin (1933).
- Landsteiner, K. und Jablons : "Über die Beiträge von Antikörpern gegen verändertes, arteigenes Eiweiss". Z. Immunit.Forsch. (1914).
- Leeuwen, W. : "Allergische Krankheiten." (1928).
- Löwenstein, H. : "Allergische Augenerkrankungen." (1938).
- Merté, H. J. : "Experimentelle Untersuchungen über einige Probleme der Hornhautanaphylaxie." München (1953).
- Miescher, P. und Vorlaender, K. O. : "Die Immunpathologie in Klinik und Forschung." (1957).

- Obermeier und Pick: "Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweisskörper." Wiener klin. Wschr. Nr. 12, 815 (1906).
- Peters, E.: "Auslösung der Keratitis anaphylactica durch der Artspezifität beraubte Seren." München (1959).
- Pfeiffer: "Über verschiedenes Verhalten der Körpertemperatur nach Injektion und Reinjektion von artfremden Seren." Wiener klin. Wschr. Nr. 1, 281 (1909).
- Pfeiffer und Mita: "Studien über Eiweissanaphylaxie." Z. Immunit. Forsch. Bd. IV (1910).
- Pfeiffer und Mita: "Zur Kenntnis der Eiweissanaphylaxie." Z. Immunit. Forsch. Bd. IV (1910).
- Schieck, F.: "Die Immunitätsforschung im Dienste der Augenheilkunde." (1914).
- Schmidt, H.: "Bakteriologie und Immunitätsforschung." Bd. 64 (1939-46).
- Stimpfl, S.: "Untersuchungen zur Frage der Verwendbarkeit verschiedener, artfremder Seren zur Auslösung einer Keratitis anaphylactica unter besonderer Berücksichtigung der Papierelektrophorese." München (1956).
- v. Szily, A. et Arisawa, U.: "Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde." (1914).
- Thiele, F. H. et Embleton, D.: "The evolution of the Antibody." Z. Immunit. Forsch. Bd. XX (1911).
- Theodore, F. H. and Schlossman, A.: "Ocular Allergy." (1958).
- Wessely: Münch. med. Wschr. 1427-1713 (1911).
- Zade: "Anaphylaxie am Auge." Ref. Bericht über Augenheilkunde (1911).

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 2. April 1933 als Tochter des Hals-Nasen-Ohren-Facharztes, Dr. med. Alexander Steger und seiner Ehefrau Erna, geb. Heinemann, in Eschwege/Hessen geboren.

Nach einem dreizehnjährigen Schulbesuch in Eschwege machte ich dort im März 1953 das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im Mai 1953 an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich im Oktober 1955 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem weiteren Semester in Marburg wechselte ich im Mai 1956 an die Ludwig-Maximilians-Universität in München über und legte hier nach fünf klinischen Semestern im Oktober 1958 das Medizinische Staatsexamen ab.

Meine Tätigkeit als Medizinalassistentin übte ich vorwiegend in Münchener Krankenhäusern aus. Nach Beendigung der zweijährigen Pflichtzeit wurde mir am 31. März 1961 die Bestallung als Arzt erteilt.

Am 15. April 1961 habe ich mit der Facharztausbildung für Kinderheilkunde im Kinderkrankenhaus "St. Elisabeth" in Neuburg/Donau begonnen.

Das Thema für die vorliegende Dissertation erhielt ich an der Augenklinik der Universität München (Direktor Professor Dr. med. W. Rohrschneider).

